

Aus dem Institut für Neuropathologie, Klinikum Steglitz,
der Freien Universität Berlin

Leiter: Prof. Dr. med. Jorge Cervós-Navarro

DIE GEFÄSSVERÄNDERUNGEN IN DER LOKALEN HIRNNEKROSE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jörg SAUPE
aus Stade

Berlin 1982

1903





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546605_0046

Aus dem Institut für Neuropathologie, Klinikum
Steglitz, der Freien Universität Berlin
Leiter: Prof. Dr. med. Jorge Cervós-Navarro

DIE GEFÄSSVERÄNDERUNGEN IN DER LOKALEN HIRNNEKROSE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jörg SAUPE
aus Stade

Berlin 1982

Referent: Prof. Dr. med. Jorge Cervós-Navarro

Korreferent: Prof. Dr. med. S. Blümke

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 9.3.1983

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG	5
1.1 Entzündung	5
1.2 Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe	5
1.3 Nekrose	
2 GEGENSTAND DER ARBEIT	7
3 BEOBACHTUNGEN UND METHODEN	8
3.1 Mikronekrose	8
3.2 Makronekrose	9
4 BEFUNDE	11
4.1 Mikronekrose	11
4.1.1 Kontrolle	13
4.1.2 Ergebnisse	14
4.2 Makronekrose	18
4.2.1 Ergebnisse	18
5 DISKUSSION	23
5.1 Kolliquation und Koagulation der Gefäßwand in Mikronekrose und Makronekrose	23
5.2 Der Verlauf der Nekrobiose an Gefäßen in der Mikronekrose	23
5.3 Dunkle Zellen	26

	Seite
5.4 Lysosomale Veränderungen in der Mikronekrose	28
5.5 Beteiligung der Gefäße an der Demarkierung und am mesenchymalen Abbau der Mikronekrose	28
5.6 Kolliquative Veränderungen an Gefäßzellen in der Makronekrose	31
6 ZUSAMMENFASSUNG	33
7 LITERATURVERZEICHNIS	34
LEBENS LAUF	

1 EINLEITUNG

1.1 Entzündung

Die Bedeutung der Gefäße bei physiologischen Vorgängen einerseits und ihrer Veränderungen bei pathologischen Prozessen andererseits ist früh erkannt worden und zwar im Zusammenhang mit der Entzündung. Bereits 1842 befaßt sich DUTROCHET mit dem Problem der Emigration von Zellen aus der Blutbahn, wobei er annimmt, daß die Gefäße seitliche Öffnungen haben. ARNOLD (1875) glaubt, daß weiße und rote Blutkörperchen durch den interzellulären Zement, der sich zwischen den Endothelzellen befinden soll, hindurchtreten können. COHNHEIM (1882) richtet seine Aufmerksamkeit bei der Erforschung des Entzündungsprozesses nach Ausschluß anderer Erwägungen ganz auf das Endothel. Er macht "molekulare" Veränderungen für den entzündlichen Ablauf verantwortlich.

1.2 Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe

Es zeigt sich sehr bald, daß das Zentralnervensystem (ZNS) im Vergleich zu anderen Organsystemen besondere Eigenschaften gegenüber dem Stoffaustausch besitzt, was zu dem Begriff der Bluthirnschranke geführt hat, deren eine wesentliche Störung das Hirnödem darstellt. Erste Hinweise für diese Besonderheiten liefert EHRlich (1885), der die unterschiedliche Anfärbbarkeit des Gewebes über den Blutweg mit basischen Farbstoffen und die Unmöglichkeit des Anfärbens mit sauren Farbstoffen beschreibt. Insbesondere GOLDMANN (1913) kann mit Trypanblau diese dem ZNS vorbehaltene Schrankenfunktion



herausstellen. Zusammenfassende und ergänzende Arbeiten solcher Versuche kommen von SPATZ (1933). Elektronenmikroskopische Untersuchungen hierzu liefert CERVÓS-NAVARRO (1963) und zuletzt RAPOPORT (1976).

1.3 Nekrose

In den früheren Untersuchungen zur Nekrose finden die Gefäße allenfalls passager Beachtung. Diese Arbeiten befassen sich vorwiegend mit dem makroskopischen und feingeweblichen Aufbau der Nekrose. Hier sei auf die Arbeiten von SPIELMEYER (1922), NEUBÜRGER (1930) und SPATZ (1939) verwiesen. Danach wird die unvollständige Gewebsnekrose (elektive Parenchymnekrose) der vollständigen Nekrose gegenübergestellt, die wiederum in eine Koagulations- und eine Kolliquationsnekrose aufgeteilt wird. Die unvollständige Nekrose bzw. elektive Parenchymnekrose wird von SCHOLZ (1957) ausführlich dargestellt, allerdings mit nur wenigen Hinweisen auf Gefäßveränderungen.

Insgesamt gilt für die Definition der Nekrose nach wie vor die Aussage von E. MÜLLER (1955), der unter Nekrose das intravitale Absterben kernhaltiger Zellen oder von Zellverbänden unter pathologischen Bedingungen versteht, womit auch bei ihm physiologische Zellmauserung und der Tod des Individuums ebenso aus der Betrachtung ausscheiden wie Abbauvorgänge an überlebenden oder paraplastischen Strukturen. Das Ende der totalen Nekrose, besser gesagt ihre Tendenz, ist der vollständige Abbau aller Strukturen, die Nekrolyse. Unter Nekrobiose versteht E. MÜLLER (1955) den zum Zell- oder Gewebstod führenden, morphologisch nicht eindeutig umrissenen Vorgang.

GEGENSTAND DER ARBEIT

In vorliegender Arbeit werden nur die vollständigen Nekrosen betrachtet. Bezugnehmend zur Ausdehnung der experimentell gesetzten Läsion soll zwischen den Begriffen der Makronekrose und Mikronekrose unterschieden werden. Diese beiden Begriffe erscheinen geeigneter, dem Aspekt mikrozirkulatorischer Veränderungen Rechnung zu tragen. Es soll ein Vergleich der Mikronekrose mit der Makronekrose unternommen werden.

Die makroskopischen und lichtmikroskopischen Veränderungen der Makronekrose sind ausführlich bei SPATZ (1939) beschrieben worden. Basierend auf ihrer Einteilung in drei Stadien gibt CERVÓS-NAVARRO (1980) unter Berücksichtigung eines von ihm beschriebenen Frühstadiums eine zusammenfassende Übersicht des Hirninfarktes. Elektronenmikroskopische Veränderungen vor allem in der Makronekrose liegen von GARCIA (1975, 1979) vor. Ausführliche Untersuchungen über mikronekrotische Gewebsveränderungen, die mit Elektrokoagulation erzeugt worden sind und eine Koagulation zur Folge haben, sind von MARKIEWICZ (1937) und CREDE (1939) angestellt worden. Erkenntnisse über die Abbau-, Abräum-, De- und Regenerationerscheinungen sowie über die gliösmesenchymalen Veränderungen im Bereich experimentell-traumatischer Koagulationsnekrosen der Großhirnrinde auch unter Berücksichtigung der Modifikation dieser Vorgänge nach Gabe von Prednison stammen von STOLTENBURG-DIDINGER (1973).

In der vorliegenden Arbeit wird der Erscheinung der Nekrobiose ein breiter Raum gewidmet sein, weil nur so das sich nach Läsion darstellende Gewebe in der Mannigfaltigkeit der Zellzustandsformen umfassender beurteilt werden kann. Die relevanten ultrastrukturellen Alterationen an Arteriolen, Kapillaren und Venolen in der lokalen Hirnnekrose werden in zeitlichem Verlauf nach Setzung einer Läsion analysiert.

3 BEOBACHTUNGSGUT UND METHODEN

3.1 Mikronekrose

16 ausgewachsene Mischlingskatzen (2,5 - 3,5 kg KG) werden mit Xylazinhydrochlorid/Ketaminhydrochlorid narkotisiert und mit einem Braun Melsungen Respirator beatmet. Bei den Tieren wird eine linksseitige parietale Kraniotomie über eine Fläche von 10 x 4 mm vorgenommen. Die Dura wird unter dem Operationsmikroskop eröffnet und das freigelegte Gebiet von 4 x 4 mm einer UV-Bestrahlung (Osram-Lampe) ausgesetzt. Der Abstand zwischen Cortex und Lampe beträgt 85 mm, die Bestrahlungsdauer währt 30 Min. Die Operation findet unter sterilen Bedingungen statt. Alle Tiere erhalten danach prophylaktisch 0,5 Mega Penicillin. Nach der Bestrahlung werden Überlebenszeiten auf 10 Min. (1), 20 Min. (1), 2 h (2), 4 h (2), 6 h (2), 18 h (1), 22 h (1), 48 h (4) und 72 h (2) festgelegt, die Tiere dann jeweils getötet. Die Ziffern in den Klammern entsprechen der Anzahl der Tiere. Vor der Tötung wird ein 3 mm langes Gewebsstück in Höhe der Nekrose exzidiert, von dem das vordere Stück für gravimetrische und morphologische Untersuchungen (R. FERSZT, S. NEU, J. CERVOS-NAVARRO und J. SPERNER 1978) aufbereitet wird, während das hintere Stück für unsere licht- und elektronenmikroskopische Studie verwendet wird. Ein gleichgroßes Stück wird aus dem entsprechenden Areal der anderen Hemisphäre als Kontrolle entnommen und gleich behandelt. Die 1 x 1 x 1 mm großen Gewebsstücke werden in Glutaraldehydimmersionslösung über 4 Stunden bei 4° C fixiert, dann in einer 2,5 % Saccharose-Phosphatpufferlösung für 8 Stunden gelagert. Die Nachfixation geschieht mit Osmiumtetroxid, die Einbettung erfolgt in Araldit. Die zu Blöcken eingebetteten Gewebsstücke werden getrimmt und

mit einem Ultratom IV der Fa. LKB bei Verwendung von Glasmessern semidünn für die Lichtmikroskopie und ultradünn für die Elektronenmikroskopie geschnitten. Die Semidünnschnitte werden auf Glasträger gebracht und nach GIEMSA gefärbt, die Ultradünnschnitte auf Kupferträger gebracht und mit Bleicitrat (REYNOLDS, 1963) kontrastiert. Mikroskopiert wird mit dem Zeiss-EM 9 bei einer Strahlspannung von 60 kV und Objektivaperturblenden aus Platin-Iridium mit einem Bohrungsdurchmesser von 25 Mikron. Die photographischen Aufnahmen der Semidünnschnitte erfolgen am Photomikroskop Orthomat der Fa. Leitz.

Bei 5 Tieren der Stadien zwischen 20 Minuten und 72 Stunden werden 300 mg Meerrettichperoxidase Typ 2 (Sigma Chemicals) 15 Minuten vor dem Tode gespritzt, die in 10 ml Kochsalz gelöst und bei 4° C gelagert worden sind. Durch eine linksseitige Thoracotomie ist ein Zugang hierfür zur aorta thoracica geschaffen worden.

3.2 Makronekrose

4 Beagle-Hündinnen (9,8 bis 14,5 kg) werden mit 0,4 mg Atropin prämediziert. Die Narkose wird mit 0,2 g Pentothal eingeleitet. Nach Intubation und Beatmung mit einem Braun Melsungen Respirator wird die Narkose mit Halothan fortgesetzt. Eine Antibiotikaprophylaxe erfolgt mit 100 mg Doxycyclin i.v. Nach Resektion des Jochbogens und nach linkstemporaler Trepanation werden die Hirnhäute durchtrennt. Die Arteria cerebri media wird aufgesucht und nach basal bei leichter Anhebung des Temporallappens verfolgt. 2 Silberclips werden gesetzt. Danach wird die Wundhöhle mit Fibrospum austamponiert und vernäht. Nach dem

Erwachen aus der Narkose zeigen die Tiere weder Halbseitensymptomatik noch Krampfäquivalente. Die Überlebenszeiten sind auf 7, 10, 11 und 13 Tage nach Läsion festgelegt. Die Tiere werden getötet und bei Sektion wird Material aus Rinde und Mark sowie ein Stück aus der A. cerebri media entnommen. Aus der A. cerebri media rechts basal quer gewonnenes Material dient als Kontrolle. Das Gewebe wird mit gepuffertem OsO_4 fixiert. Die Einbettung erfolgt in Vestopal. Semidünnschnitte werden angefertigt und behandelt wie bei den Katzen-Versuchen beschrieben. Desgleichen wird mit den Ultradünnschnitten verfahren. Die Mikroskopie erfolgt ebenfalls genauso.

BEFUNDE

Das lichtmikroskopische Bild wurde in der Literatur eingehend beschrieben (GUIZETTI, 1897; CHERMITTE, 1910; SPIELMEYER, 1922; NEUBÜRGER, 1930; SPATZ, 1939) und wird als bekannt vorausgesetzt.

Die Celloidin-Schnitte und Semidünnschnitte dienten zum Auffinden der Demarkierung der Nekrose und der perinekrotischen Zone. Sie werden im Folgenden nicht in die Beschreibung eingearbeitet.

4.1 Mikronekrose

Den Ergebnissen unseres Versuchs sind die Kontrollen vorangestellt. Es werden Kapillaren, Arteriolen und Venolen aus der unversehrten Hirnhemisphäre beschrieben. Danach werden dieselben Gefäßabschnitte aus dem Versuchsmaterial von der kontralateralen, bestrahlten Hemisphäre dargestellt. Hierbei gruppieren wir zwei Zeiträume, in denen jeweils gleichartige Befunde aus der zeitlichen Abfolge nach Läsion zusammengefaßt sind.

Der erste Zeitraum umfaßt Material, das 10, 20 und 120 Minuten nach Läsion gewonnen worden ist. Dieses frühe Stadium zeichnet sich durch Kern- und Mitochondrienschwellung der Gefäßwandzellen aus.

Darauf folgt Material nach 4, 6, 18, 22, 48 und 72 Stunden nach Läsion, das einander gleicht. Durch das Auftreten zweier Zustandsformen von Gefäßwandzellen grenzt sich dieser zweite Zeitraum klar vom ersten ab.

4.1.1 Kontrolle

Kapillaren

Endothel: Kerne, Mitochondrien und endoplasmatisches Retikulum in seiner glatten und rauhen Form sind in der Mehrzahl der Zellanschnitte vorhanden. Das Endothel ist arm an Mikropinocytose. Die Schlußleisten zwischen benachbarten Zellen sind intakt.

Pericyten: In ihnen finden wir die gleiche Cyto- und Caryoplasmafärbung vor wie im Endothel. Die Verteilung der Organellen ist entsprechend. Die spärlichen Verbindungen der Pericyten zum Endothel gleichen den myo-endothelialen Schlußleisten.

Basalmembranen: Sie sind im Verlauf ohne Unterbrechungen.

Arteriolen

Endothel: Die Verteilung der Mitochondrien und Golgi-Apparate entspricht dem Endothel der Kapillaren. Rauhes endoplasmatisches Retikulum und Ribosomen sind zahlreich. Dabei liegt das rauhe endoplasmatische Retikulum vor allem in kurzer Form vor; die Ribosomen bilden manchmal Rosetten. Lysosomen und Mikrotubuli kommen vor. Filamente sind wenig vorhanden, jedoch mehr als im Endothel der Kapillaren. Sie lagern aneinander oder treten einzeln auf. Meist liegen sie parallel zum Gefäßverlauf.

Mikropinocytose kommt gegenüber den Kapillaren häufiger vor, meist abluminal. Optisch leere Einschlüsse mit Doppelmembran sehen wir als Verzahnung der Endothelzellen miteinander. Die Schlußleisten befinden sich durchweg in geschlossenem Zustand.

Subendothelialer Raum: Hier befinden sich zwei intakte Basalmembranen.

Muskularia: Die Muskelzellen besitzen Haftplatten. Zwischen ihnen befinden sich zahlreiche Ventrikel. Membran- zu Membran-Kontakte zwischen Muskelzellen werden häufig beobachtet. Regelmäßig treten endotheliale Fortsätze durch die Basalmembran und bilden myoendotheliale Leisten.

Perivasulär-
raum: In ihm liegen vereinzelt Fibroblasten.

Venolen

Neben wenigen Sammelvenolen wurden einige postkapilläre Venolen angetroffen. Sie unterscheiden sich unter anderem in ihren periendothelialen Zellen voneinander.

Endothel: Es besitzt wenig Organellen und gleicht weitgehend dem der Kapillaren. Dazu gehören wenig Ribosomen, die gelegentlich zu Rosetten angeordnet sind. Das rauhe endoplasmatische Retikulum liegt in kurzen Profilen vor. Die Mitochondrien gleichen in Form und Größe denen der Arteriolen und Kapillaren. Auch die Anzahl ist gleich. Die wenigen Mikropinocytosevesikel liegen meist abluminal. Ihre Anzahl steigt mit wachsendem Durchmesser der Gefäße.

Periendotheliale Zellen: Die Dichte des Cytoplasmas entspricht der des Endothels. Im weiteren Vergleich besitzen die periendothelialen Zellen mehr Mitochondrien, wobei Anhäufungen vorwiegend perinukleär auftreten. Die Filamente sind ausgeprägter.

Verglichen mit den postkapillären Venolen besitzen Sammelvenolen mehr Filamente in ihren periendothelialen Zellen. Gegenüber postkapillären Venolen erscheint die Gefäßwand durch Überlagerungen der periendothelialen Zellen stärker ausgeprägt zu sein. Es bestehen auch Beziehungen zum Endothel, aber weniger myo-endotheliale Verbindungen als bei den Arteriolen.

Basal-
membranen: Sie sind im Verlauf kontinuierlich, bis auf die Stellen, an denen es zu Kontakten zwischen periendothelialen Zellen und Endothel kommt.

4.1.2 Ergebnisse Erster Zeitraum (10 Minuten - 2 Stunden)

Kapillaren

Endothel: Zell-Leiber und Zell-Kerne sind geschwollen. Sie buchten sich in das Lumen und in das Neuropil aus. Nur einige Mitochondrien sind nach 120 Minuten geschwollen. Die im Vergleich zu den Kontrollen zahlreicheren Ribosomen liegen auch als Rosettenform vor. Die Makropinocytose beginnt in diesem Zeitraum. Bei den mit Peroxidase perfundierten Tieren

ist sie großtropfig und mit einer einfachen Membran umgeben. Die Mikropinocytosevesikel sind abluminal hell und nach 120 Minuten zahlenmäßig relevant auch luminal zu sehen, aber optisch leer. Bei schräger Schnittführung zum Gefäß erscheinen die Vesikel gehäuft an einem Gefäßpol. Die Schlußleisten zwischen den Endothelzellen sind geschlossen.

Arteriolen

- Endothel: Es unterscheidet sich nicht von den Endothelzellen der Kapillaren.
- Pericyten: Im Vergleich zu den Kontrollen ist das Cytoplasma heller. Die Kerne und Mitochondrien sind geschwollen. Oft liegt ein stark entwickelter Golgi-Apparat und langes rauhes endoplasmatisches Retikulum vor. Phagocytose myelinartigen Materials finden wir vereinzelt.
- Muskularis: Sie zeigt keine Veränderungen gegenüber den Kontrollen.
- Perivascularraum: Er ist stellenweise stark erweitert und stellt sich optisch leer dar. Nach 120 Minuten liegen in ihm große Phagocyten mit hellem Cytoplasma und Phagolysosomen. Diesen Zellen fehlt eine Basalmembran. Stellenweise kommt Kollagen vor in gleicher Menge wie bei den Kontrollen. In der Nähe des Kollagens befinden sich Fibroblasten mit geschwollenen Mitochondrien. Myelinartiges Material sehen wir bereits in diesem frühen Stadium, nicht dagegen bei den Kontrollen.

Venolen

Endothel: Es gleicht dem Endothel der Kapillaren.
Auffallend sind die zahlreichen Golgi-
Apparate und Mikrotubuli.

Periendotheliale Zellen: Sie verhalten sich in der
Regel wie die Pericyten der Arteriolen.

Ergebnisse Zweiter Zeitraum (4 - 72 Stunden)

Kapillaren

Endothel: Im Vergleich zum vorangehenden Zeitraum und
zu den Kontrollen erkennt man, daß in die-
sem Zeitraum zwei verschiedene Zustandsfor-
men der Endothelzellen vorliegen:

- 1) Zellen mit hellem Cytoplasma, deren Kerne,
Mitochondrien und endoplasmatisches Reti-
kulum geschwollen sind. Es sind mehr Fila-
mente vorhanden als im vorhergehenden
Zeitraum. Massenhaft kommt Mikropino-
cytose vor.
- 2) Zellen mit dunklem Cytoplasma und meist
schmalen Zell-Leibern als Endothelsaum.
Die Kerne sind heterochromatinreich, und
die Kern-Plasma-Relation ist eindeutig
zugunsten der Kerne verschoben. Die Golgi-
Apparate sind ausgeprägt, die Mikrotubuli
sind zahlreich. Die Mitochondrien sind ge-
legentlich geschwollen ebenso wie das we-
nig vorhandene endoplasmatische Retikulum.

Mikropinocytosevesikel sind rar. In peroxidaseperfundierten Tieren finden wir sie in größeren Ansammlungen, die von einer einfachen Membran umgeben und Ausdruck einer starken Makropinocytose sind. Lysosomale Gebilde sind häufig anzutreffen.

In den Zeitabschnitten bis 72 Stunden nach Läsion fallen einige intakte Zellen auf.

In peroxidaseperfundierten Tieren ist die Basalmembran intensiv angefärbt.

Arteriolen

Endothel: Die Zustandsformen sind identisch mit den Kapillaren.

Pericyten: Im Vergleich zum ersten Zeitraum gibt es keine wesentlichen weiteren Veränderungen. Die Filamente haben zugenommen. Vereinzelt kommt Glykogen vor.

Muskularis: Einziges pathologisches Merkmal sind die geschwollenen Mitochondrien.

Perivaskulär-
raum: Im Vergleich zum vorherigen Zeitraum kommen mehr Fibroblasten vor. Die Makrophagen besitzen einen stark erweiterten Perinuklearraum. Das Cytoplasma ist einheitlich dunkel. Darin liegen viele Ribosomenrosetten, geschwollene Mitochondrien und große dicht beladene Vesikel.
Nach 48 Stunden finden wir Plasmazellen und Lymphocyten.

Venolen

Endothel: Die Endothelzellen entsprechen weitgehend den hellen Zellen der Kapillaren. Bei wenigen unveränderten Zellen ist das Cytoplasma dunkler. Die Kern-Plasma-Relation ist bei den intakten Zellen zugunsten der Kerne verschoben. Makro- und Mikropino-cytoseaktivität läßt sich beobachten.

Periendotheliale Zellen: Die Veränderungen sind bei den Pericyten der Arteriolen beschrieben.

4.2 Makronekrose

Das Material ist nach 7, 10, 11 und 13 Tagen nach Läsion entnommen worden. Die Veränderungen an den Gefäßen in diesem Zeitraum sind einander so ähnlich, daß eine gesonderte Aufführung der Befunde für die einzelnen untersuchten Tage nicht notwendig erscheint. Die Befunde der Kontrollgefäße aus der unversehrten kontralateralen Hirnhemisphäre sind wegen der Identität mit den Ergebnissen der Kontrollgefäße zur Mikronekrose hier weglassen.

4.2.1 Ergebnisse

Kapillaren

Endothel: Nur die Kerne wölben sich in das Lumen hinein. Das Cytoplasma ist unterschiedlich adielektronisch. Längere Cysten des endoplasmatischen Retikulums finden wir in

Zellen, die wenige und geschwollene Mitochondrien beinhalten. Vor allem abluminal ist Mikropinocytoseaktivität zu beobachten. Myelinfiguren, lysosomale Gebilde und Fibrin kommen vor.

Ribosomen sind gelegentlich zu Rosetten angeordnet, freie Ribosomen sind zahlreich. Makropinocytose kommt regelmäßig vor.

Insgesamt entspricht die überwiegende Mehrzahl der Endothelzellen diesem Befund. Im Abschnitt "Mikronekrose" werden sie als helle Zellen bezeichnet. Das erscheint auch hier sinnvoll zu sein. Daneben existieren auch die dort beschriebenen dunklen Zellen. Sie kommen sehr selten vor.

Arteriolen

Endothel: Es unterscheidet sich vom Endothel der Kapillaren nur dadurch, daß die Räume des endoplasmatischen Retikulums stark erweitert sind.

Pericyten: Sie besitzen die gleiche Adielektronik wie die Kontrollen. Die Kerne sind chromatinreich. Das endoplasmatische Retikulum und die Mitochondrien sind geschwollen, ihre Zahl ist gering. Die Ribosomen bilden oft Rosetten. Lysosomale Gebilde und Myelinfiguren sehen wir vereinzelt.

Muskularis: Die Mitochondrien sind meist intakt, nur wenige sind geschwollen.

Perivaskulär-
raum:

Er ist stark erweitert und enthält neben Fibroblasten Fettkörnchenzellen und Zellresten massenhaft Kollagen und basalmembranähnliches Material.

Venolen

Endothel:

Das Cytoplasma ist oft dunkel. Es enthält geschwollene Mitochondrien und zahlreiche Ribosomen. Das endoplasmatische Retikulum liegt in kurzen und in langen Profilen vor. Die Mikropinocytose ist spärlich. Zeichen für Makropinocytose sind in seltenen Fällen nachzuweisen. Myelinfiguren, Ödemseen und lysosomale Gebilde beobachten wir vereinzelt.

Periendotheliale Zellen: Sie entsprechen den Pericyten der Arteriolen.

Tabelle 1:

M I K R O N E K R O S E			M A K R O N E K R O S E		
Kapillaren u. Arteriolen ENDOTHEL	Kontrollen	10 - 120 Min. n. Bestrahlung	4 - 72 Std. n. Bestrahlung	7 - 13 Tage n. clip	
Cytoplasma	weitgehend einheitlich gefärbt normal	weitgehend einheitlich gefärbt geschwollen	unterschiedlich gefärbt hell geschwollen normal	unterschiedlich gefärbt hell geschwollen geschwollen (+)	
Vorkommen			+++	+++	
Kerne	unauffällig	geschwollen	geschwollen	geschwollen	geschwollen
Mitochondrien	unauffällig	geschwollen	geschwollen	geschwollen	unauffällig
Makropinocytose	(+)	+	++	+	++
Mikropinocytose	+	++ abluminal + luminal	++ abluminal + luminal	++ abluminal + luminal	(+)
Ribosomen	+	++	++	++	(+)
Golgi-Apparat	+	+	++	+	++
Mikrotubuli	+	+	++	+	++
RER	kurz	kurz	kurz geschwollen	kurz geschwollen	lang
dense bodies	+	+	++	+	++
PERICYTEN		w e i t g e h e n d	w i e		E n d o t h e l
MEDIA	unauffällig	Mitochondrien- schwellung	Mitochondrien- schwellung		Mitochondrienschwellung u. intakte Mitochondrien
PVR	kaum erweitert	erweitert (+)	erweitert +	erweitert ++	
Phagocyten Fibroblasten myelinart.Mater.		+	++ +	++ ++	

Tabelle 2:

VENOLEN	M I K R O N E K K R O S E		MAKRONEKROSE	
	Kontrollen	10 - 120 Min. n. Bestrahlung	4 - 72 Std. n. Bestrahlung	7 - 13 Tage n. clip
ENDOTHEL				
Cytoplasma	einheitlich	meist hell	meist hell	meist hell
Kerne	unauffällig	geschwollen	geschwollen	geschwollen
Mitochondrien	unauffällig	geschwollen	geschwollen	geschwollen
Makropinocytose	-	+	+	(+)
Mikropinocytose	+ abluminal (+) luminal	++ abluminal + luminal	++ abluminal + luminal	+ abluminal + luminal
Ribosomen	+	++	++	++
Golgi-Apparat	+	++	++	++
Mikrotubuli	-	++	++	++
RER	kurz	kurz	kurz geschwollen	kurz und lang
dese bodies	-	+	+	(+)
PERIENDOTHELIALE ZELLEN		wie Endothel		
PVR		siehe unter Arteriolen		

5 DISKUSSION

5.1 Kolliquation und Koagulation der Gefäßwand in
Mikronekrose und Makronekrose

Ob die einzelne Zelle oder ein Zellverband der Kolliquation oder der Koagulation erliegt, scheint multifaktoriell bedingt zu sein. Dabei haben in unserem Modell erwartungsgemäß die Dauer und Intensität der UV-Bestrahlung bei kleiner Ausdehnung des Schadengebietes einerseits und die Blutstromunterbrechung durch Arteria cerebri media Clip mit größerer Schadenzone andererseits entscheidenden Einfluß auf die Gangart der Nekrose.

In Bezug auf Gefäßveränderungen haben wir beide Gangarten sowohl in der Mikronekrose als auch in der Makronekrose gefunden mit folgender Verteilung: in der Mikronekrose überwiegt bei weitem die Koagulation, bei der Makronekrose die Kolliquation.

Wir wenden uns zuerst der Mikronekrose zu und werden zeigen, daß zur Koagulation zwei Wege für die Nekrobiose eingeschlagen werden. Danach werden wir das Bild der Kolliquation in der Makronekrose erörtern. Beide Nekroseformen sind zu subsummieren unter dem Oberbegriff der lokalen Hirnnekrose im Gegensatz zur globalen Ischämie, die hier nicht erzeugt worden ist und somit nicht diskutiert wird.

5.2 Der Verlauf der Nekrobiose an Gefäßen in der Mikronekrose

Obwohl MÜLLER (1955) zur Nekrobiose kein eindeutiges morphologisches Korrelat sieht, können Zuordnungen zu pathophysiologischen Abläufen an Hand elektronenmikroskopischer Befunde getroffen werden. Als erste Veränderungen

gen des Endothels entstehen Makropinocytosevesikel, die im Kontrollmaterial nicht auftreten. Sie sind eindeutig von Organellen zu unterscheiden, die zu diesem Zeitpunkt unverändert aussehen. HAGER (1965) sieht bereits nach 10 Minuten eine Mitochondrienschwellung. Wir sehen diese erst nach 2 Stunden. Diese zeitliche Verschiebung kann Ausdruck der Intensität der Noxe sein. Der qualitative Ablauf der Nekrobiose ist jedoch identisch. Im Kontrollmaterial finden sich keine elektronenoptisch sichtbaren Veränderungen der Mitochondrien und anderer Organellen. Die von TRUMP (1974) aufgestellte Einteilung der Nekrobiose beschreibt eine dritte Phase mit geschrumpften Mitochondrien. Dieses Bild kommt bei uns nicht vor. Wir haben gleich im Anschluß an die Makropinocytosebildung die von TRUMP mit Stadium 4 bezeichnete Mitochondrienschwellung gefunden, in der eine Störung der Membranpermeabilität vorliegt.

Bereits 4 Stunden nach Läsion können wir festhalten, daß im Unterschied zu den Gefäßen der Kontrolle das Endothel der Kapillaren und Arteriolen am selben Gefäß in zwei Zustandsformen vorliegt: Zellen mit hellem Cytoplasma, stark abgerundetem Zellkörper, dabei das Lumen der Gefäße sehr einengend und geschwollenen Mitochondrien. Zellen mit dunklem Cytoplasma, vermehrter Makropinocytose, hyperplastischem Golgi-Apparat, normal aussehenden Mitochondrien und vereinzelt Anhäufungen lysosomaler Gebilde.

Beide Zustandsbilder sind Ausdruck des Beginns einer Nekrobiose. Es muß offen bleiben, ob es sich bei diesen Beobachtungen um das Nebeneinander verschieden fortgeschrittener Stadien der Nekrobiose handelt oder ob die weiter unten erwogene Möglichkeit eines "zellulären Faktors" besteht, der von vorneherein die Gangart der

Nekrobiose in einzelnen Zellen oder Zellverbänden determiniert.

Auch wir sehen die Kapillarnekrone erst nach 18 Stunden und stimmen damit überein mit Befunden von GARCIA (1979), der allerdings die Endothelschwellung als bestimmendes Kriterium ansieht. Vereinzelt kommen derartige Endothelschwellungen bereits nach 10 Minuten vor. Unser Kriterium ist eine starke Mitochondrienschwellung und eine ausgeprägte Makropinocytose.

Schwellung und Vakuolisierung sind Anzeichen schwerer osmotischer Veränderungen, die mit einer ausgeprägten Azidose verbunden sind. Sie führt nach LINDENBERG (1971) zum Zustand der morphotropen Nekrobiose und entspricht morphologisch den hellen Zellen des Endothels.

Dem stellt er die morphostatische Nekrobiose gegenüber, bei der nur eine geringgradigere Azidose vorliegt und die sich morphologisch in dunklen Zellen mit anfangs noch ungeschwollenen Mitochondrien spiegelt. Wir sehen die zwei Erscheinungsformen der Nekrobiose an unmittelbar benachbarten Endothelzellen der Kapillaren und Arteriolen. Die Kapillarendothelien reagieren auf die Noxe entweder zeitlich verzögert nach 4 Stunden oder aber lassen zu diesem Zeitpunkt erstmalig den Ablauf einer morphostatischen Nekrobiose morphologisch, d. h. elektronenoptisch als dunkle Zelle erkennen.

Der "zelluläre Faktor", der die Gangart der Nekrobiose bestimmt, ist eine virtuelle Eigenschaft der Zelle, abhängig vom Zellcyclus und vom Alter der Zelle. Der Turnover wird für das Endothel mit ungefähr 120 Tagen angegeben (WRIGHT, 1970). Ein unterschiedlicher Zellzustand impliziert verschiedene Reaktionsverhalten auf eine Noxe. Insbesondere könnten Kompensationsvorgänge der intrazellulären Azidose und Reparationsvorgänge an Membran-

strukturen unterschiedlich quantitativ oder auch qualitativ ablaufen. Definitiv kommt es in der Morphostase zu geringgradigeren Schädigungen nach leichterem protrahierten Verlauf. Dagegen beinhaltet die Morphotropie plötzliche und schwere Veränderungen. Diese Begriffe waren bislang der Ganglienzelle vorbehalten, scheinen uns aber auch für mesenchymale Zellen sinnvoll zu sein. Für die Ganglienzelle gilt nach LINDENBERG die größere Wahrscheinlichkeit, daß der morphostatische Infarkt in einer Koagulationsnekrose endet. Da die Zellen des Gefäßwands mit gleichen Charakteristika aufwarten und in unserem Beobachtungsgut im Gegensatz zur Makronekrose das Bild der Mikronekrose qualitativ bestimmen, sehen wir in Anlehnung an CERVÓS-NAVARRO (1980) in der Mikronekrose eine Koagulationsnekrose nach morphostatischem Infarkt nicht nur von Ganglienzellen, sondern auch von Gefäßzellen. Quantitativ überwiegen jedoch helle Zellen, die Ausdruck einer morphotropen Nekrobiose sind. Diese Einheitlichkeit der geweblichen Reaktion erfährt allerdings eine Modifikation durch die größere Resistenz des Gefäßwands gegenüber der Infarzierung: Schäden an Nervenzellen werden früher sichtbar. Die Mikronekrose umfaßt demnach Gefäße und Neuropil. Die gegenüber der Makronekrose bzw. Kolliquation das Bild der Koagulation bestimmende Zelle ist die dunkle Zelle. Sie ist Ausdruck geringerer osmotischer und azidotischer Veränderungen.

5.3 Dunkle Zellen

Die Interpretation der dunklen Zellen im Rahmen nekrobiotischer Veränderungen des Endothels ist oben angegeben worden. Eine Diskussion um die verschiedene Heligkeit des Cytoplasmas hat es bereits bei steroidhalti-

gen Zellen gegeben, zum einen an Leydig'schen Zwischenzellen, zum anderen an Zellen der Nebenniere. An normalen Nebennieren haben COTTE und COTTE (1961) vermutet, daß die hellen Zellen degenerierten, während vermehrt dunkle Zellen nach Stimulation der Nebennieren aufgetreten seien. Die dunkle Leydig-Zelle zeigt nach MURAKAMI (1966) das Vorkommen von Glykogen, Ergastoplasma und sehr viele freie Ribosomen, während diese Merkmale der hellen Leydig-Zelle fehlen. Unter Ignorierung des Ergastoplasma lassen sich diese Befunde zwanglos mit unseren Endothelzellen vergleichen (Glykogen findet sich in Pericyten). Die Gemeinsamkeit liegt darin, daß sich die Zellen in einem verschiedenen Funktionszustand befinden. Stimulierender Faktor ist in unserem Falle das Ausmaß der Ischämie bzw. Oliglämie. Bei der Beschreibung der Zellpolymorphie des Phäochromocytoms weist CERVOS-NAVARRO (1971) darauf hin, daß zahlreiche Zellen vorkommen, die sehr arm an phäochromen Granula sind, reichlich endoplasmatisches Retikulum haben und hyperplastische Golgi-Zonen aufweisen, was seiner Ansicht nach dafür spricht, daß sich die verschiedenen Zellen innerhalb des Tumors in unterschiedlichen Stadien des Funktionszyklus befinden. Die Bestimmung des Funktionsstadiums sei freilich wegen der Existenz degenerierter Zellformen schwierig, welche die Differenzierungsmerkmale der synthetisierenden Zellelemente vortäuschen könne. Analog könnten die hellen Endothelzellen wesentlich degeneriert sein, was bei ausgeprägterer Azidose der morphotropen Nekrobiose zu erwarten wäre, während die dunklen Zellen stoffwechselaktiv sind und gegen ihren Untergang kämpfen, was bei geringerer Azidose in der morphostatistischen Nekrobiose möglich ist.

5.4 Lysosomale Veränderungen in der Mikronekrose

Die vereinzelt gefundenen Lysosomen treten bei uns in den Zellen mit dunklerem Cytoplasma häufiger auf als in den hellen Zellen. Insgesamt sehen wir sie öfter als in den Kontrollen. Die in unserer Untersuchung erzeugte Bestrahlungsnekrose entspricht einer Mikronekrose, die sich dadurch auszeichnet, daß aus den Randgebieten eine kollaterale Rezirkulation stattfindet, so daß in weiten Arealen neben einer ischämischen eine hypoxämisch-oligämische Situation gegeben ist. Diese dient nach GARCIA (1975) als Stimulus für die lysosomale Aktivität. LOSSINSKY (1979, 1981) bringt Funktionen von Lysosomen und Endothelkanälen in Beziehung zueinander in der Vorstellung, daß hier ein Transportweg für Makromoleküle unter bestimmten Bedingungen vorliegt. Kanäle können wir bei den mit Peroxidase perfundierten Geweben sehen, immer verbunden mit einer Zunahme der Zahl an Lysosomen. LOSSINSKY vermutet, daß Material aus dem Blut modifiziert wird, bevor es das Neuropil erreicht. Die lysosomenreichen Zellen sollen danach als Reservoir für digestive Enzyme dienen, die für den Abbau der Trümmer zur Verfügung gestellt werden. Ein bestimmter Säuregrad ist für diesen Mechanismus zu fordern. Dieser ist bei den Endothelien mit morphotroper Gangart der Nekrobiose bei ausgeprägter Azidose vorhanden.

5.5 Beteiligung der Gefäße an der Demarkierung und am mesenchymalen Abbau der Mikronekrose

Da in vorliegender Arbeit die Mikronekrose ausdrücklich als überwiegende Koagulationsnekrose begriffen wird, erscheint die von uns sehr frühzeitig in der Nekrobiose einsetzende mesenchymale Aktivierung problematisch inso-

fern, als SPIELMEYER (1922) auf "koagulierte Herde mit der überaus merkwürdigen Eigenschaft" hinweist, "daß hier keine progressiven Reaktionen seitens des Mesoderms und der Neurolia stattfinden". Unter der von uns gemachten Beobachtung, daß viele Endothelzellen die für die Kollikuation typischen hellen Zellen einer morphotropen Nekrobiose zeigen, wird eine Einordnung unserer Befunde einfacher. Möglicherweise handelt es sich in den von uns gesehenen Fällen von mesodermaler Reaktion aber auch um Randgebiete der Mikronekrose. Offenbar kann diese vollkommen vom einsprossenden Mesenchym durchdrungen werden, wenn sie nur möglichst klein ist. Darauf macht MARKIEWICZ (1937) aufmerksam, indem er der Größe der Verödungsherde der Koagulation besondere Bedeutung beimißt im Hinblick auf Demarkierung und Abräumvorgang.

Eine Vermehrung des Kollagens tritt in unserem Material bereits nach 48 Stunden im Perivascularraum auf. Dabei ist dieser gering erweitert, d. h. ein Ödem ist nur wenig ausgebildet. In der Nachbarschaft des Kollagens kommen lamelläre Gebilde vor. Phagocyten sind anwesend. Sie sind ohne Basalmembran. Makrophagen werden in zunehmender Anzahl in fortgeschrittenerem Stadium angetroffen. Diese Phagen sind Zeichen eines starken Proliferationsreizes. Quelle für diese letzteren Zellen scheinen die Pericyten zu sein (HAGER 1964, MAXWELL und KRÜGER, 1965). Nach 18 Stunden überwiegen noch die Fibroblasten. Bis dahin findet man häufig Pericyten, die sich in unterschiedlichen Gefäßentfernungen befinden. Dies sollte als Hinweis dienen für Zellen, die im Begriff sind sich abzulösen oder abzuschnüren. Wodurch der Proliferationsreiz vermittelt wird ist unbekannt.

Die Mikropinocytose ist nach unseren Beobachtungen in der Mikronekrose deutlich ausgeprägt. Es wäre denkbar, daß die verstärkte Mikropinocytose unter den Bedingungen

der morphostatischen Nekrobiose die Resolution des Ödems erleichtert und die Ausbildung eines cystischen Defektes in der Mikronekrose verhindert.

Auf unseren Aufnahmen fällt auf, daß Mikropinocytosevesikel vereinzelt auf der luminalen Endothelzellmembran (optisch leer) und zahlreich auf der abluminalen Seite (mit dunklem Inhalt) vorkommen. Im Inneren der Zelle sind diese Vesikel kaum zu finden. Nach KLATZO (1962) ist die Pinocytose ein langsamer Vorgang. Gemeint ist nicht die schnelle Wanderung des einzelnen Bläschens, Zeit kostet vielmehr die Bildung und der lange Aufenthalt an der Membran. Möglicherweise entspricht die zahlenmäßig polarisierte Verteilung in unserem Material diesem langsamen Bildungsprozeß abluminal und einer Beladung mit denaturiertem Protein. Die Vesikel gelangen vielleicht durch Brown Molekularbewegung schnell nach luminal und werden dort entladen. Daß ein Transport von abluminal nach luminal möglich ist, zeigen die Ergebnisse von WAGNER (1974) und von VAN DUERS (1977). Sie haben Meerrettichperoxidase in die Cerebrospinalflüssigkeit beziehungsweise in die Ventrikel gebracht und beobachtet, wie diese vom Perivaskulärraum in die Mikropinocytosevesikel gelangt. Die Tatsache, daß solche proteinreichen Vesikel an der abluminalen Seite des Endothels 48 Stunden nach Ödementstehung wesentlich zahlreicher aufgetreten sind (CERVÓS-NAVARRO 1963), insbesondere an kleinen Venolen (BRIGHTMAN, FREESE und WESTERGAARD 1973), legt einen solchen Weg für die Ödemauflösung nahe.

5.6 Kolliquative Veränderungen an Gefäßzellen in der Makronekrose

In der Makronekrose überwiegt bei weitem die Erweichung. LINDENBERG (1963) hat gesehen, daß die zellulären Elemente 2 Tage nach Läsion mit einer Zunahme der Kerne an Größe und Zahl sowie einer Vermehrung der Pericyten der Kapillaren einhergehen. Offenbar besteht hier der stärkere Proliferationsreiz im Gegensatz zur Koagulation. Wir können diese Befunde bestätigen. Beobachtet wird in vorliegender Arbeit der Zeitraum von 7 bis 13 Tagen nach Läsion durch einen Arteria cerebri media clip. Die Ischämie hat auch auf der Ebene der Gefäße ein Erscheinungsbild erzeugt, das elektronenmikroskopischen Befunden von HASSIN (1942) über die gefäßbedingte Erweichung entspricht. Er trennt in seiner Arbeit entzündliche, degenerative und traumatische Erweichungen davon ab. Bei uns fällt ein schmales Endothel mit hellem Cytoplasma der Kapillaren und Arteriolen auf mit zahlreichen geschwollenen Mitochondrien, vielen Lysosomen und großen membranumschlossenen Ödemseen. Dieses Bild entspricht den von LINDENBERG (1971) aufgestellten Kriterien einer morphotropen Nekrobiose. Ihm zufolge tritt sie nach plötzlicher Ischämie bei Fehlen einer kollateralen Reperfusion ein. Das helle Cytoplasma des Endothels zeigt sich in der Makronekrose im Verlauf der gesamten terminalen Strombahn einschließlich der Venolen, ein Hinweis dafür, daß ein Sistieren der Mikrocirculation in der Makronekrose in erheblich größerem Ausmaß als in der Mikronekrose stattgefunden haben muß, was durch die Versuchsanordnung mit Verschuß der Arteria cerebri media erwartet werden kann. Damit kann die Ansicht von MÜLLER (1955) nicht bestätigt werden, daß langsam einsetzende oder geringgradigere Mangelzustände das Auftreten von Kolliquationsnekrosen der Zellen begünstigen.

Die Diskussion um dunkle und helle Zellen läßt sich auch im Rahmen der Kolliquation bzw. Makronekrose führen. Der Anteil der dunklen Zellen ist gering, so daß die hellen Zellen als Ausdruck einer morphotropen Nekrobiose das Bild prägen. Bemerkenswert ist, daß auch in den dunklen Zellen die Mitochondrien durchweg geschwollen sind. Im Vergleich zum umgebenden Neuropil, insbesondere zu den Astrocyten wirken die Zellen der Gefäßwand intakter. Die umgebenden Basalmembranen sind nie unterbrochen. Oft bleiben die Gefäße inmitten nekrotischer Gewebe erhalten. Die Mikropinocytose ist nicht stark ausgeprägt. Pericyten kommen mehrschichtig vor, so daß anzunehmen ist, daß dem gescheiterten Versuch der Resolution des Ödems durch Mikropinocytose der Versuch der Abkapselung folgt. Die Bereitschaft zur Phagocytose findet sich in Endothel, Pericyten und periendothelialen Zellen.

ZUSAMMENFASSUNG

An 16 Katzen wird durch Bestrahlung eine Mikronekrose und an 4 Hunden durch Arteria cerebri media-clip eine Makronekrose erzeugt. Verfolgt wird der Verlauf der Nekrobiose nach Läsion an Zellen der Gefäßwand an Arteriolen, Kapillaren und Venolen mit Hilfe elektronenoptischer Aufnahmen.

Erste Veränderungen in der Mikronekrose sind die vermehrte Makropinocytose und die Mitochondrienschwellung. Im weiteren Verlauf reagiert das Endothel mit zwei Gangarten: es sind die morphostatische und die morphotrope Nekrobiose. Als Ursache für das unterschiedliche Verhalten der Zellen wird eine virtuelle Größe angenommen, in die das Alter der Zelle, die Perfusionsverhältnisse sowie die Stärke und die Dauer der Noxe eingehen.

In der Makronekrose werden die gleichen morphologisch sichtbaren Reaktionsmuster beobachtet. Während die morphotrop reagierende Zelle quantitativ in beiden Nekrobioseformen überwiegt, kommt die Zelle mit morphostatischer Alteration häufiger in der Mikronekrose als in der Makronekrose vor. Durch diese morphostatische Reaktionsform wird das Bild der Koagulationsnekrose im Bereich des Gefäßwalls geprägt, während bei der Kolliquationsnekrose an den Gefäßen die morphotrope Nekrobiose charakteristisch ist. Bedeutung für die Art der Defektheilung kann der Beobachtung zukommen, daß in der Mikronekrose die Mikropinocytose ausgeprägter ist als in der Makronekrose vor allem unter der Praemisse, daß die Mikropinocytose für die Resolution des Ödems mitverantwortlich ist.

LITERATURVERZEICHNIS

- ARNOLD, J.: Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.
62, 87 (1875)
- BRIGHTMAN, M.W., HORI, M., RAPOPORT, S.J., REESE, T.S.,
WESTERGAARD, E.: Osmotic opening of light junctions in cerebral endothelium.
J. comp. Neurol. 152, 317 (1973)
- CERVÓS-NAVARRO, J.: Elektronenmikroskopische Befunde
an den Capillaren der Hirnrinde.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 204, 484 (1963)
- CERVÓS-NAVARRO, J.: Ultrastruktur der Tumoren des Nebennierenmarkes.
Deutsches Medizinisches Journal, 22. Jahrgang,
749 (1971)
- CERVÓS-NAVARRO, J.: Gefäßerkrankungen und Durchblutungsstörungen des Gehirns.
In: Pathologie des Nervensystems, Bd. 13/1;
Spez. patholog. Anat. Hrsg.: Doerr-Seifert-Uehlinger.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1980)
- CRÉDÉ, H.: Beitrag zur Frage der Koagulationsnekrose im ZNS.
Z. ges. Neur. Psychiatr. 166, 719 (1939)
- COHNHEIM, J.: Vorlesungen über allgemeine Pathologie.
Hirschwald, Berlin (1882)
- COTTE, B. van: Vesicular transport of horseradish peroxidase from brain to blood in regments of cerebral microvasculature in adult mice.
Brain Res. 124, 1 (1977)

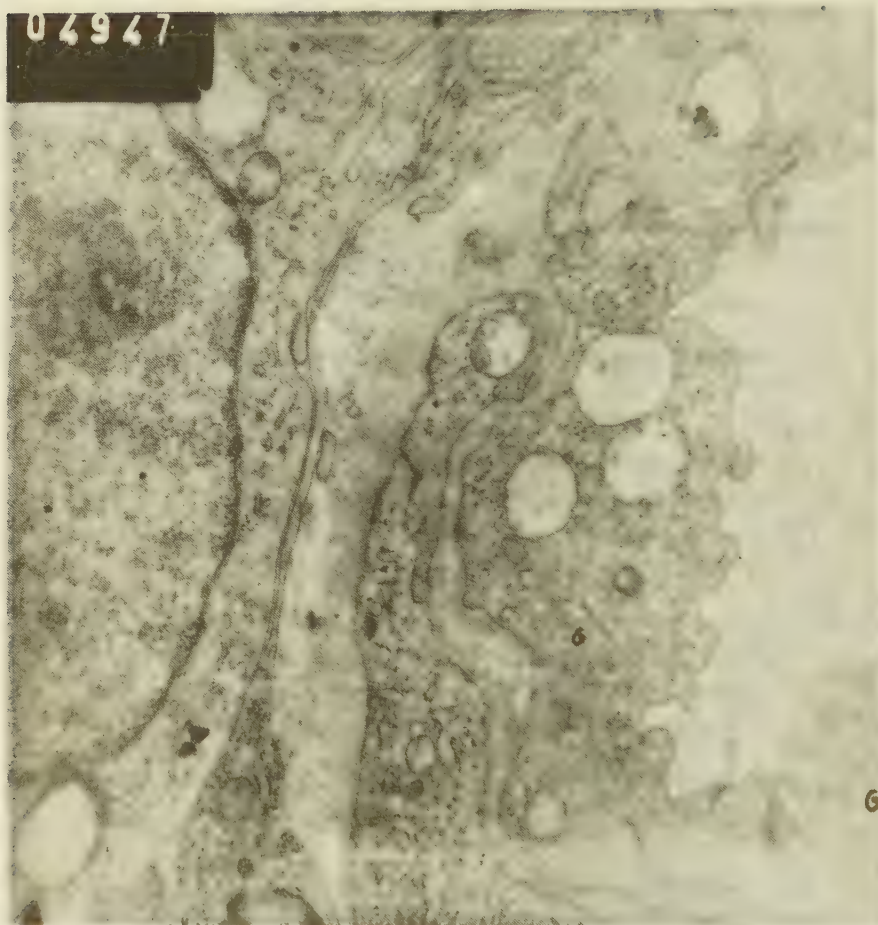
- COTTE, G. et COTTE, N.: Étude ultrastructurale d'images de fronté holocriné dans la cortico-surrinal.
Zschr. Zellforsch. 54, 182 (1961)
- DUERS, B. van: Vesicular transport of horseradish peroxidase from brain to blood in regments of cerebral microvasculature in adult mice.
Brain Res. 124, 1 (1977)
- EHRLICH, P.: Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus.
Eine farbenanalytische Studie.
Hirschwald, Berlin (1977)
- FERSZT, R., NEU, S., CERVÓS-NAVARRO, J. and SPERNER, J.:
The Spreading of the Focal Brain Edema Induced by Ultraviolet Irradiation.
Acta neuropath. (Berl.) 42, 223 (1978)
- GARCIA, J.H. et al.: Cerebral ischemia: The early structural changes and correlation of these with known metabolic and dynamic abnormalities. In Cerebral Vascular Diseases (Ninth Cvnference), edited by J.P. Whisnant and B. Sandok, 313, Grune & Stratton, New York (1975)
- GARCIA, J.H. and LOSSINSKY, A.S.: Brain Edema, Introduction. In Cerebrovascular Diseases, ed. by T.R. Price and E. Nelson, 115, Raven Press, New York (1979)
- GOLDMANN, E.E.: Vitalfärbung am Zentralnervensystem.
G. Reimer, Berlin (1913)
- GUIZETTI, P.: Contribute alle conoscenta dell' istogenesi del vamollimento cerebral ischemica.
Arch. Sci. med. 21, 1 (1897)

- HAGER, H. and KREUTZBERG, G.: Light- and elektron microscopical identification of lysosomes in nerve cells of the cerebral cortex by means of the acid phosphatase reaction.
II. Internat. Congr. Histo- and Cytochem. Frankfurt, 16.8. - 21.8.64, S. 195. Springer, Berlin-Heidelberg-Göttingen (1964)
- HAGER, H. und BLINZINGER, K.: Über eigenartige Astrocytenfortsätze intrazytoplasmatische Vesikelreihen. (Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Gliomen des Säugetiergehirns).
Z. Zellforsch. 65, 57 (1965)
- HASSIN, G.B.: Types of softening of central nervous tissue.
Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), 47, 347 (1942)
- KLATZO, I., MIQUEL, J. and OTENASEK, R.: The application of fluorescein labeled serum proteins (FLSP) to the study of vascular permeability in the brain.
Acta neuropath. (Berl.) 2, 144 (1962)
- LHERMITTE, J. und SCHAFFER, H.: Les phinomènes reactionels dell' istogenesi del ramollimento cerebral ischemico.
Arch. Sci. med. 21, 1 (1897)
- LINDENBERG, R.: Patterns of CNS vulnerability in acute hypoxemia including anaesthesia occidents.
In: Selective vulnerability of the brain in hypoxemia. Oxford: Blackwell Sci. Publ. (1963)
- LINDENBERG, R.: Trauma of Meninges and Brain.
In: J. Minckler (Ed), Pathologie of the Nervous System Vol 2, New York: Mac Graw Hill Book Co., pp 1705 (1971)

- LOSSINSKY, H.S., GARCIA, J.H., IWANOWSKI, L. and LIGHT-
FOOD, Jr., W.E.: New Ultrastructural Evidence
for a Protein Transport System in Endothelial
Cells of Gerbil Brains.
Acta Neurol. pathol. (Berl.) 47, 105 (1979)
- LOSSINSKY, A.S., VORBRODT, A.W., WISNIEWSKI, H.M.,
IWANOWSKI, C.: Ultracytochemical Evidence for
Endothelial Channel-Lysosome Connections in
Mouse Brain Following Blood-Brain Barrier Changes.
Acta Neuropath. (Berl.) 53, 3, 197 (1981)
- MARKIEWICZ, T.: Zur Frage der "kolloiden" Degeneration
und ähnlicher Vorgänge im Zentralnervensystem.
Z. Neurol. 159, 53 (1937)
- MAXWELL, S.D. and KRÜGER, L.: The fine structure of
astrocytes in the cerebral cortex and their
response to focal injury produced by heavy
ionizing particles.
J. Cell. Biol. 25, 141 (1965)
- MÜLLER, E.: Der Zelltod. In: Handbuch der allgemeinen
Pathologie, Bd. 2, 1. Teil.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955)
- MURAKAMI, M.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen
am interstitiellen Bindegewebe des Rattenhodens,
unter besonderer Berücksichtigung der Leydig-
schen Zwischenzellen.
Zschr. Zellforsch. 72, 139 (1966)
- NEUBÜRGER, K.: Arteriosklerosis. In: Handbuch der Geistes-
krankheiten. Blumke, O. (Ed.), Vol. 11, 570,
Springer, Berlin (1930)

- NEUBÜRGER, K.: Beiträge zur Histologie, Pathogenese und Einteilung der arteriosklerotischen Hirnerkrankung. (Veröff. Kriegs- und Konstitutionspathologie, Bd. 6, H. 26). Gustav Fischer, Jena (1930)
- RAPOPORT, S.J., MATHEWS, K. and THOMPSON, H.M.:
The absence of brain edema after reversible osmotic opening of the blood brain barrier.
In: Brain Edema, edited by H. Pappius and R. Feindel. Springer, Berlin-Heidelberg, New York (1976)
- REYNOLDS, E.S.: J. Cell. Biol. 17, 208 (1963)
- RHODIN, J.A.G.: Ultrastructure of Mammalian Venous Capillaries, Venules and Small Collecting Veins. J. Ultrastructure Research 25, 452 (1968)
- SASAKI, S., FERSZT, R., CERVÓS-NAVARRO, J.: Transendothelial vascular transport of protein in brain edema induced by UV-Irradiation. Acta Neuropathol. (Berl.) 40, 207 (1977)
- SCHOLZ, W.: Die nicht zur Erweichung führenden unvollständigen Gewebsnekrosen (elektive Parenchymnekrosen).
In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 13, Nervensystem Teil 1 B, S.1286. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1957)
- SPATZ, H.: Die Bedeutung der vitalen Färbung für die Lehre vom Stoffaustausch zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper. Arch. Psychiat. Nervenkr. 101, 267 (1933)

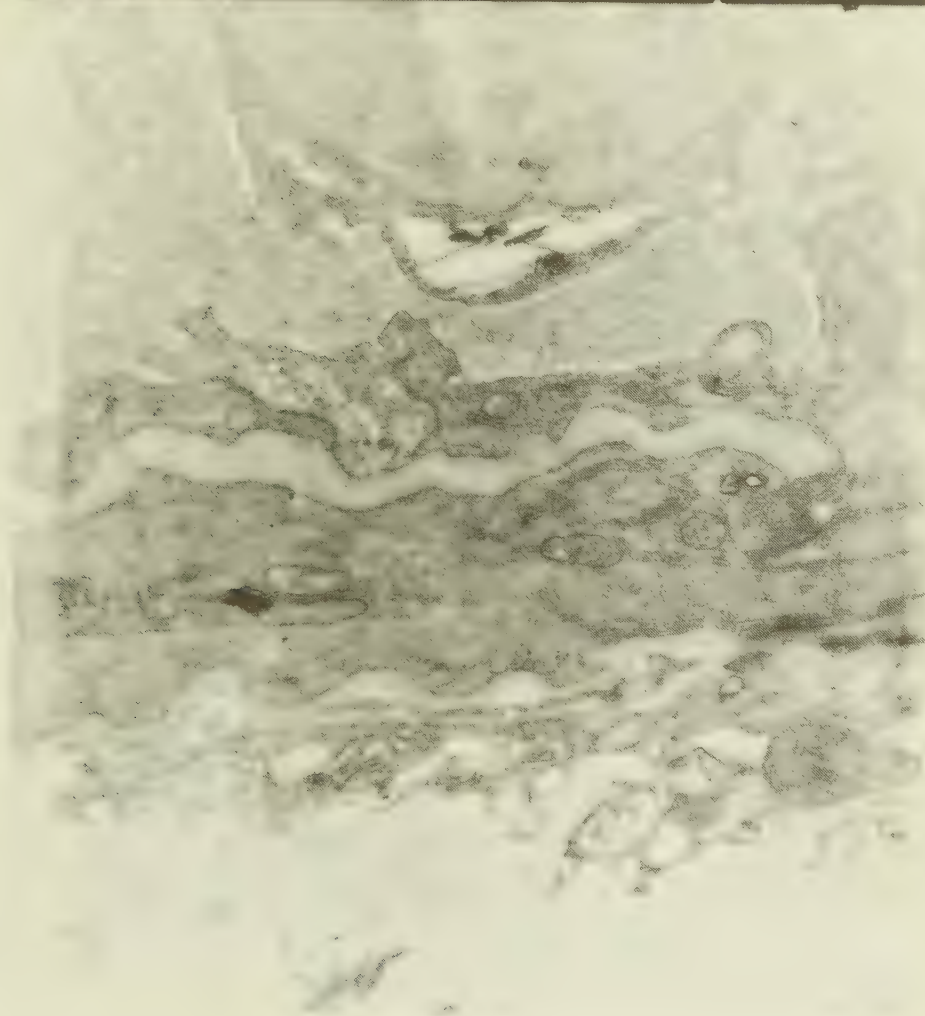
- SPATZ, H.: Pathologische Anatomie der Kreislaufstörungen des Gehirns.
Z. Ges. Neurol. Psychiat. 167, 301 (1939)
- SPIELMEYER, W.: Aslgemeine Histologie des Nervensystems.
Springer, Berlin (1922)
- SPIELMEYER, W.: Über Verödungsherde und Koagulationsnekrosen im Gehirn.
Zbl. Neurol. 27, 478 (1922)
- STOLTENBURG-DIDINGER, G.: Modifikation der Abbau-, Abraum-, De- und Regenerationerscheinungen sowie der gliösmesenchymalen Veränderungen im Bereich der Großhirnrinde des Goldhamsters unter Einfluß von Prednison.
Inaugural-Dissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen (1973)
- TRUMP, B.F. and MERGNER, W.J.: Cell injury.
In: The Inflammatory Process, Vol. I.
(Eds.): B.W. Zweifach, L. Grant and R.T. McClusky,
pp.115, 2nd ed. Academic Press (1974)
- WAGNER, H.J., PILGRIM, Ch., BRANDT, J.: Penetration and removal of horseradish peroxidase injected, into the cerebrospinal fluid.
Acta Neuropathol. (Berl.) 27, 299 (1974)
- WRIGHT, H.P.: Endothelial turnover. Thrombosis et Diathesis.
Haemorrhagium Suppl. 40, 79 (1970)



Hund, 13 Tage nach clip. Makronekrose.

Venole. Helle Endothelzellen mit auffallenden
Golgi-Apparaten.

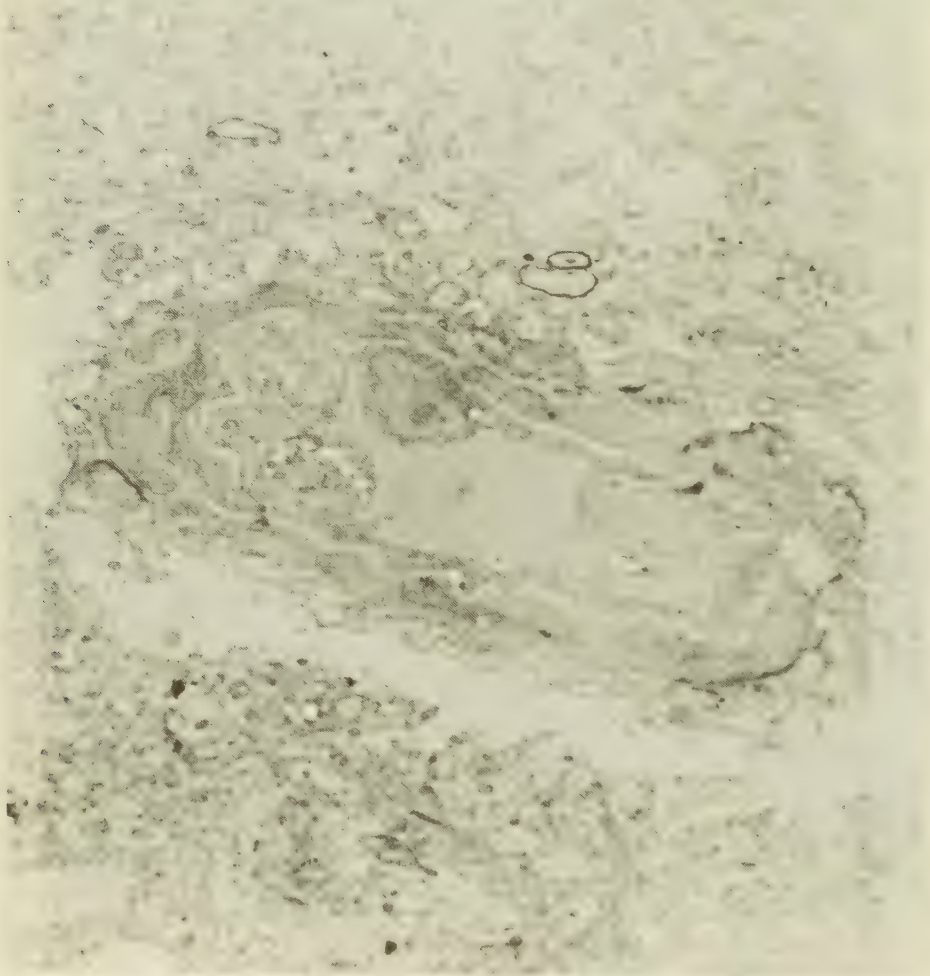
Vergrößerung 8000 : 1, ZEISS EM 9.



Katze, 4 Stunden nach Bestrahlung. Mikronekrose.

Ausschnitt und Vergrößerung der vorherigen kleinen Arteriole. Helle Endothelzelle zwischen zwei dunklen Endothelzellen.

Vergrößerung 31700 : 1, ZEISS EM 10.



Katze, 4 Stunden nach Bestrahlung. Mikronekrose.

Kleine Arteriole. Dunkle und helle Endothelzellen
nebeneinander.

Vergrößerung 8000 : 1, ZEISS EM 10.



Katze, 4 Stunden nach Bestrahlung. Mikronekrose.

Kleine Arteriole, Ausschnitt. Dunkle Endothelzelle
neben hellen Endothelzellen, äußere Form stark
abgerundet.

Vergrößerung 63000 : 1, ZEISS EM 10.

10070

77 S 14 90



Katze, 4 Stunden nach Bestrahlung. Mikronekrose. Arteriöle.
Dunkle und helle Endothelzellen nebeneinander.
In der dunklen Zelle auffallend mehr Vesikel.
Vergrößerung 16200 : 1, ZEISS EM 10.

LEBENS LAUF

Name:	S A U P E
Vorname:	Jörg
Geb. am:	14. 5. 1951
Geburtsort:	Stade
Eltern:	Dr. jur. Herbert Saupe und Johanna Saupe, geb. Jürgensen
1.4.1958	Einschulung in die Volksschule in Celle
April 1962	Eintritt in das humanistische Gymnasium Ernestinum in Celle
Januar 1967	Umschulung in das Kaiser-Wilhelm- Gymnasium (altsprachlicher Zweig) in Hannover
21. 5. 1970	Abitur
1.7.70-11.12.71	Wehrdienst
1.1.72-30. 6.72	Hilfspfleger im Krankenhaus, Hannover
Oktober 1972	Beginn des Studiums der Chemie an der TU Hannover
April 1973	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
31. 3. 1975	Ärztliche Vorprüfung bestanden Zwei Kurse als stud. Tutor im anatomi- schen Institut der FU Berlin bei Prof. Wüstenfeld
31. 8. 1976	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
31. 8. 1976	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
31. 1. 1980	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
29. 2. 1980	Approbation als Arzt
1. 5. 1980	Assistenzarzt der II. Medizinischen Abteilung mit Nephrologie und Dialyse (Leiter: Prof. Dr. K. Schaefer) des St. Joseph Krankenhaus I, Berlin

